



## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 320 161 6

(22) 27.09.88

(44) 31.01.90

(71) Karl-Marx-Universität Leipzig, Karl-Marx-Platz, Leipzig, 7010, DD

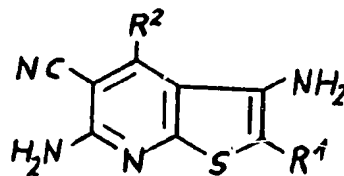
(72) Briel, Detlef, Dr. rer. nat. Dipl.-Pharm.; Wagner, Günther, Prof. Dr. sc. nat.; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Laban, Günter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-Aminothieno/2,3-b/pyridinen

(55) 6-Aminothieno/2,3-b/pyridine, Thieno/2,3-b/pyridine, Zwischenstoffe für die chemische und pharmazeutische Industrie, biologisch wirksame Präparate

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-Aminothieno/2,3-b/pyridinen I. Es ist das Ziel der Erfindung diese, bisher nicht bekannten Verbindungen, aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen herzustellen. Die Aufgabe besteht darin, einen technisch gangbaren Syntheseweg aufzufinden. Die Aufgabe wird gelöst durch Umsetzung von

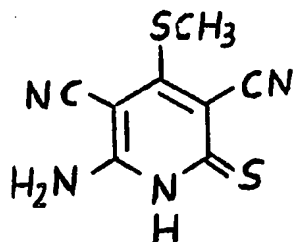
6-Amino-4-methylthio-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3,5-dicarbonitril mit methylenaktiven Halogenverbindungen und Basen. Die erhaltenen Verbindungen sind von pharmazeutischem Interesse. Formel I



I

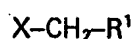
**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von 6-Aminothieno/2,3-b/pyridinen, dadurch gekennzeichnet, daß 6-Amino-4-methylthio-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3,5-dicarbonitril der Formel II



II

mit methylenaktiven Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III,



III

wobei X ein Halogenatom, wie z. B. Iod, Brom oder Chlor- und  $\text{R}^1$  einen Acyl- oder Aroylrest oder ein Carboxylderivat wie z. B. CN, COOAlkyl oder  $\text{CONH}_2$  darstellt und mit Basen der allgemeinen Formel IVa bzw. IVb,

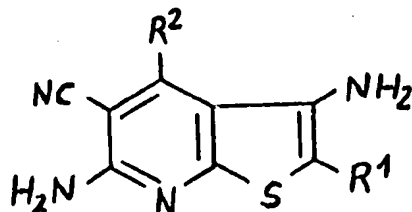


IVa



IVb

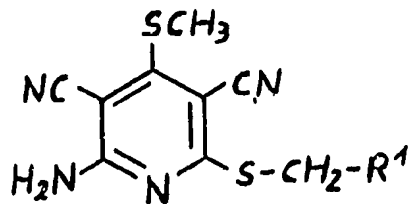
wobei  $\text{R}^2$  von IVa einen, gegebenenfalls cyclisch überbrückten, sekundären Aminorest, wie z. B. Morpholino- und  $\text{R}^2$  von IVb einen Alkoxy- oder Alkylthioest- und  $\text{A}^+$  ein Alkalikation, wie z. B.  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ , darstellt, zu den 6-Aminothieno/2,3-b/pyridinen der allgemeinen Formel I,



I

wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsansatz rückfließend erhitzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß durch Verwendung der Base IV im Unterschuß oder durch eine Reaktionstemperatur  $\leq$  Raumtemperatur, die intermediären Thioether der allgemeinen Formel V,



V

wobei  $\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, zwischenzeitlich isoliert werden und anschließend, vorzugsweise durch rückfließendes Sieden des Reaktionsansatzes, mit den Basen IV zu den 6-Aminothieno/2,3-b/pyridinen I umgesetzt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter Verwendung eines polaren Lösungsmittels, wie z. B. Alkohol, Pyridin oder DMF durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß anstelle von Basen der allgemeinen Formel IV tertiäre Amine, wie z. B. Triethylamin, eingesetzt werden, so daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$  erhalten werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen I mit einem Substituenten  $R^2 \neq \text{SCH}_3$  durch Umsetzung von Verbindungen I mit  $R^2 = \text{SCH}_3$  mit Basen IV erhalten werden.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die erfindungsgemäß dargestellten Verbindungen können Bedeutung als biologisch wirksame Präparate oder als Zwischenstoffe für die chemische oder pharmazeutische Industrie erlangen.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zur Darstellung von 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridinen sind 5 Verfahren literaturbekannt. Drei dieser Verfahren basieren auf der Anellation eines Pyridin- an einen Thiophencyclus (E. B. Pedersen, D. Carlsen, Tetrahedron 33 [1977] 2089; V. I. Shvedov, I. A. Khärizomenova, A. N. Grinev, Khim. Geterotsikl. Soedin 1974, 58, ref.: CA 80 [1974] 95865; S. Ordzhonikidze Chemical-Pharmaceutical Res. Inst., SU 364613 [1973]). Diese Verfahren gestatten lediglich die Darstellung von 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridinen, welche in 2- und 3-Position als Substituenten Alkylreste aufweisen. Die Anwendung dieser Verfahren zur Darstellung der erfindungsgemäß hergestellten 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridine ist nicht möglich, da die hierfür benötigten Ausgangsverbindungen entweder nicht literaturbekannt sind bzw. unter den von den Autoren angegebenen Reaktionsbedingungen weiterführende Folg. umsetzungen eingehen.

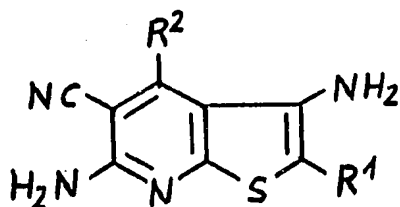
Im erfindungsgemäß beanspruchten Verfahren zur Darstellung von 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridinen wird, ausgehend von einem Pyridinderivat ein Thiophencyclus anelliert. Dies ist prinzipiell mit dem von K. Gewald in DD 105805 (1974) und dem von A. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips in Aust. J. Chem. 29 (1976) 1039 beschriebenen Verfahren vergleichbar. Während nach dem Verfahren von Gewald nur in 4- und 5-Position unsubstituierte 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridine bzw. 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridine, welche in 4- und 5-Position Alkyl- oder Arylsubstituenten bzw. in 4-Position eine Alkoxycarbonylgruppe und in 5-Position einen Alkyl- oder Arylsubstituenten aufweisen, erhalten werden können, sind nach dem Verfahren von Cossey u. Mitarb. nur 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridine zugänglich, welche als Substituent in 7-Position eine Methylgruppe und als Substituent in 4-Position eine Methyliminogruppe enthalten.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, derartige Verbindungen in einfacher Weise herzustellen.

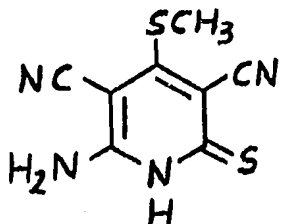
#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, einen technisch gangbaren Syntheseweg zur Herstellung von 6-Aminothiemo/2,3-b/pyridinen I,



wobei  $R^1$  einen Acyl- oder Aroylrest- oder ein Carboxylderivat wie z. B. CN, COOAlkyl oder CONH<sub>2</sub> und  $R^2$  einen, gegebenenfalls cyclisch überbrückten, sekundären Aminorest, wie z. B. Morpholino- oder einen niederen ( $C_1-C_6$ ) Alkoxy- oder Alkylthioest darstellt aufzufinden.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß das bisher noch unbekannte 6-Amino-4-methylthio-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3,5-dicarbonitril der Formel II,



welches durch Umsetzung von 2,2-Bis(methylthio)-1-cyanacrylnitril und Cyanthioacetamid in DMF/Triethylamin zugänglich ist, mit methylenaktiven Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III,



III

wobei  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und X ein Halogenatom, wie z. B. Chlor, Brom oder Iod darstellt, mit Basen der allgemeinen Formel IVa bzw. IVb,

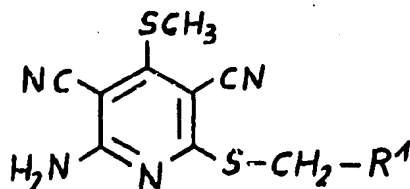


IVa



IVb

wobei  $R^2$  von IVa einen, gegebenenfalls cyclisch überbrückten, sekundären Aminorest, wie z. B. Morpholino- und  $R^2$  von IVb einen niederen ( $C_1-C_6$ ) Alkoxy- oder Alkylthioest- und  $A^+$  ein Alkalikation, wie z. B.  $Na^+$  oder  $K^+$  darstellt, umgesetzt wird. Bei dieser Umsetzung ist die eingesetzte Base IV in 3facher Weise am Reaktionsgeschehen beteiligt, und zwar: 1. zur Salzbildung mit dem Pyridin II, 2. zur Substitution der Methylthiogruppe gegen den Rest  $R^2$  und 3. zur basisch katalysierten Cyclisierung zwischenzeitlich entstehender Thioether. In einigen Fällen erweist es sich zur Erzielung einer hohen Ausbeute an 6-Aminothieno/2,3-b/pyridinen I als vorteilhaft, diese Thioether der allgemeinen Formel V,



V

wobei  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, zu isolieren und in einem zweiten Reaktionsschritt mit den Basen IV zu den 6-Aminothieno/2,3-b/pyridinen I umzusetzen. Zur Isolierung der Thioether V ist es vorteilhaft die zu V führende Umsetzung unter milden Reaktionsbedingungen, wie z. B. durch Verwendung der Base IV im Unterschuß oder bei einer Reaktionstemperatur  $\leq$  Raumtemperatur, durchzuführen. In einer Ausführungsform der Erfindung wird anstelle der Base IV tertiäres Amin, wie z. B. Triethylamin, eingesetzt. Hierbei werden unter den oben genannten milden Reaktionsbedingungen die Thioether V in besonders reiner Form erhalten. Einwirkung tertiärer Amine bei erhöhter Temperatur, wie z. B. der Siedetemperatur des tertiären Amins oder des eingesetzten polaren Lösungsmittels, z. B. Alkohol, Pyridin oder DMF, liefert die 6-Aminothieno/2,3-b/pyridine I mit  $R^2 = SCH_3$ , welche ebenfalls aus dem Pyridin II, der methylenaktiven Halogenverbindung III und der Base IV unter den oben genannten milden Reaktionsbedingungen zugänglich sind. Wegen der guten nucleophogen Eigenschaften der Methylthiogruppe in 4-Position der 6-Aminothieno/2,3-b/pyridine I mit  $R^2 = SCH_3$  ist es weiterhin möglich, durch Umsetzung von I mit  $R^2 = SCH_3$  mit den Basen IV, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, zu den Zielverbindungen I mit variablem Rest  $R^2$ , entsprechend der oben genannten Bedeutung für  $R^2$ , zu gelangen.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

Verbindung I mit  $R^1 = COC_6H_5$  und  $R^2 = SCH_3$   
(gemeint sind stets Gewichtsteile)

##### Variante A

10 Teile II werden mit 50 Teilen Pyridin, 10 Teilen Triethylamin und 7 Teilen Phenacylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 1 Std. rückfließend erhitzt. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 11,8 Teile (77 %) des gelben Produktes, das einen Schmelzbereich von 228–235°C (Pyridin) besitzt.

##### Variante B

10 Teile II werden unter Kühlen im kalten Wasserbad in einer Mischung aus 10 Teilen Morpholin und 40 Teilen Pyridin gelöst. Man versetzt mit 7 Teilen Phenacylchlorid und erhitzt 2 min unter Rückfluß. Man läßt erkalten, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser. Die Ausbeute beträgt 12,8 Teile (84 %).

##### Variante C

10 Teile II werden mit 100 Teilen Methanol und 10 Teilen Triethylamin versetzt. Unter Rühren und Kühlen im Eisbad werden 7 Teile Phenacylchlorid eingetragen. Anschließend wird der Ansatz 15 min bei Raumtemp. stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der so erhaltene Zwischenstoff V ( $R^1 = COC_6H_5$ ), welcher einen Schmelzbereich von 222–227°C (Methylglycol) besitzt, wird mit 50 Teilen Pyridin und 10 Teilen Triethylamin versetzt. Der Ansatz wird 1 Std. rückfließend erhitzt. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt 10,5 Teile (69 %).

##### Variante D

10 Teile II werden in 100 Teilen methanolischer Natriummethylatlösung (0,5 mol/l) gelöst. Unter Rühren und Kühlen im Wasserbad werden 7 Teile Phenacylchlorid zugegeben. Der Ansatz wird 10 min im kalten Wasserbad stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt. Der so erhaltene Zwischenstoff V ( $R^1 = COC_6H_5$ ) wird wie in Variante C angegeben weiter umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 11,0 Teile (72 %).

Verbindung II wurde wie folgt erhalten:

40 Teile 2,2-Bis(methylthio)-1-cyanacrylnitril und 25 Teile Cyanthioacetamid werden in einer Mischung aus 80 Teilen DMF und 63 Teilen Triethylamin gelöst. Man läßt über Nacht stehen und gießt in 1 l Salzsäure (3 mol/l) ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 50 Teile (95 %) der gelben Verbindung II, welche einen Schmelzbereich ab 215°C (Zers.) (NaCl) besitzt.

**Beispiel 2**

Verbindung I mit  $R^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$  und  $R^2 = \text{morpholino}$

**Variante A**

Analog Beispiel 1, Variante B, jedoch wird der Ansatz 15 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man erhält 1,2 Teile (7%) des gelben Produktes, das einen Schmelzbereich von 280–284°C (Pyridin) besitzt.

**Variante B**

10 Teile des nach Beispiel 1, Variante D erhaltenen Zwischenstoffes V ( $R^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$ ) werden mit 20 Teilen Morpholin versetzt. Der Ansatz wird 1 Std. rückfließend erhitzt. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die Ausbeute beträgt 6 Teile (54%).

**Variante C**

10 Teile I ( $R^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{SCH}_3$ ) werden mit 50 Teilen Morpholin versetzt. Der Ansatz wird 2 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz filtriert. Das Filtrat wird in 200 Teile Wasser eingetragen. Anschließend wird unter Kühlung durch Zugabe von Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die Ausbeute beträgt 3,7 Teile (33%).

**Beispiel 3**

Verbindung I mit  $R^1 = \text{COC}_6\text{H}_5$  und  $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$

10 Teile II werden mit 180 ml ethanolischer Natriumethylatlösung (0,5 mol/l) versetzt. Nach Zugabe von 7 Teilen Phenacylchlorid wird der Ansatz 10 min rückfließend erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 50%iger Essigsäure gewaschen. Durch Einengen des Filtrates wird weiteres Produkt gewonnen. Man erhält 9,3 Teile (61%) des gelben Produktes, das einen Schmelzbereich von 211–217°C besitzt.

**Beispiel 4**

Verbindung I mit  $R^1 = \text{COOCH}_3$  und  $R^2 = \text{SCH}_3$

**Variante A**

10 Teile II werden mit 90 ml methanolischer Natriumethylatlösung (1 mol/l) und 4,9 Teilen Chloressigsäuremethylester versetzt. Der Ansatz wird 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 50%iger Essigsäure- und anschließend mit Methanol gewaschen. Man erhält 10,3 Teile (78%) des gelben Produktes, das einen Schmelzbereich von 291–297°C (Zers.) (DMF) besitzt.

**Variante B**

Analog Beispiel 1, Variante C, nur unter Verwendung von 4,9 Teilen Chloressigsäuremethylester anstelle von Phenacylchlorid. Der Zwischenstoff V ( $R^1 = \text{COOCH}_3$ ), welcher einen Schmelzbereich von 212–216°C (Methanol) besitzt, wird nach Versetzen mit 50 Teilen Pyridin und 20 Teilen Triethylamin 10 Std. rückfließend erhitzt. Die Ausbeute beträgt 8 Teile (60%).

**Beispiel 5**

Verbindung I mit  $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$  und  $R^2 = \text{SCH}_3$

Analog Beispiel 4, Variante A, nur unter Verwendung von 5,5 Teilen Chloressigsäureethylester anstelle von Chloressigsäuremethylester. Man erhält 10,1 Teile (73%) des gelben Produktes, das einen Schmelzbereich von 258–275°C (Zers.) (DMF) besitzt.